

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/27547>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

*Promoties. BEVORDERD TOT DOCTOR:* Te Amsterdam (Universiteit van Amsterdam) I.J.M.Kramer op proefschrift *Neutrophil respiratory burst activation*; te Groningen. F.H.Schuling op proefschrift *The detection of motion in the blowfly visual system* en W.H.Roenhorst op proefschrift *Host immunity against secondary cytomegalovirus infections*; te Leiden mw.M.M.van Rees-Wortelboer op proefschrift *Jodium en krop in Nederland, een evaluatie van de strumaprofylaxe*, J.van Roosmalen op proefschrift *Maternal health care in the South West Highlands of Tanzania* en Mw.M.W.van Roosmalen-Wiebenga op proefschrift *Nutrition rehabilitation in the Southern Western Highlands of Tanzania, a two way learning process*; te Maastricht R.G.T.Geesink op proefschrift *Hydroxyl-apatite coated hip implants* en H.P.Adriaanse op proefschrift *Health, profession and behavior*; te Nijmegen Z.Zylicz op proefschrift *Further characterization of the mechanism and regulation of androgen at the biological and biochemical level* en J.Lenders op proefschrift *Blood pressure and catecholamine reactivity to adrenergic stimulation in essential hypertension*; te Rotterdam B.H.M.J.Buijs op

proefschrift *Herwaardering van het gesloten ademsysteem in de anesthesiologie*; te Utrecht A.Hennipman op proefschrift *Clinical aspects of enzymological changes in breast cancer* en H.Abdillahi, op proefschrift *Monoclonal antibodies and Neisseria meningitidis. Typing and subtyping for epidemiological surveillance and vaccine development*.

*Bevorderd tot arts.* Te Amsterdam (Vrije Universiteit) R.A. Admiraal, J.B.S.Boringa, P.A.Calkhoven, A.A.Eype, mw.A. Hoek (cum laude), mw.M.J.Kwikkel, mw.S.M.Oosterhout, mw.M.J.Rotteveel, R.M.ter Schegget, mw.D.H.Schippers, G.W.Sloof en D.J.P.Wijsman; te Utrecht H.C.M.Boekhoorn, L.R.Canta, R.W.van Delft, mw.M.A.E.Dirix-Teunissen, mw.M.D.H.Driessen, E.Hofma, M.N.Kerstens, J.R.Keukens, R.P.M.Koene, C.C.M.M.de Korte, B.W.P.M.Kuijsters, N.A.T. van der Maas, C.F.Melissant, J.W.Mackor, R. Oedayrajsingh Varma, S.Rodenburg, A.J.W.P.Rosenberg, M.Sjenitzer, C.D.Scheurer, R.Stein, J.C.A.M.van Trier, C.M.van de Ven en N.W.de Wette.

---

## Verenigingsverslagen

(De redactionele verantwoordelijkheid voor vorm en inhoud berust bij de secretaris van de desbetreffende vereniging)

## Werkgemeenschap van het Koningin Wilhelmina Fonds voor Tumorimmunologie

*Vergadering gehouden op 29 oktober 1987 te Amsterdam*

C.G.Figdor en G.D.Keizer (Amsterdam), *De monoklonale antistof NKI-L16 is gericht tegen een unieke epitoom op de  $\alpha$ -keten van LFA-1 en induceert celadhesie*

Besproken werd een unieke antistof (NKI-L16) die reageert met de  $\alpha$ -keten van het 'leukocyte function-associated antigen' (LFA-1). Deze antistof induceert celadhesie, dit in tegenstelling tot de nu bekende antistoffen gericht tegen dit molecuul. Een zelfde inductie van celadhesie kan bewerkstelligd worden met de tumor-promotor tetradecanoylphorbolacetaat (TPA). De inductie van de celadhesie door NKI-L16 of TPA gaat niet gepaard met een verhoogde expressie van het LFA-1-molecuul op zowel door Epstein-Barr-virus (EBV) getransformeerde B-cellen als T-celklonen. Desondanks is de geïnduceerde celadhesie LFA-1-afhankelijk aangezien deze door LFA-1-antistoffen (andere dan NKI-L16) geremd kan worden. Gelijktijdige toediening van NKI-L16 en TPA leidt niet tot een nog sterkere adhesie, hetgeen suggereert dat in beide gevallen een zelfde activatiemechanisme gebruikt wordt.

Immunoprecipitatie- en enzymdigestie-experimenten tonen aan dat het NKI-L16 een unieke epitoom van het LFA-1-molecuul herkent, waarschijnlijk gelegen vlak bij het transmembraansegment van LFA-1. Er werd gepostuleerd dat NKI-L16 en TPA het LFA-1-molecuul doen overgaan van een inactieve naar een actieve vorm en dat hierdoor celadhesie mogelijk wordt.

P.A.van de Wiel, R.H.H.Pieters en N.Bloksma (Utrecht), *Synergistisch effect van recombinant-tumornecrosefactor en endotoxine op poly A:U op endotheelcellen in vitro*

Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het door bepaalde stoffen induceren van necrose in solide tumoren is bestudeerd. Eerdere experimenten hebben waarschijnlijk gemaakt, dat beschadiging van het tumorvaatbed een centrale rol speelt. Om te bepalen in hoeverre directe werking op endotheel hierin betrokken is, zijn (combinaties van) stoffen met een verschillend vermogen om tumornecrose in vivo te induceren, onderzocht op hun effect op gekweekte endotheelcellen uit navelstrengen.

Tumornecroseserum afkomstig van muizen die achtereenvolgens behandeld waren met *Propionibacterium acnes* en endotoxine, bleek na 4 uur coïncubatie (1-10%) een sterke remming van de <sup>3</sup>H-thymidine-inbouw door runder-endotheelcellen te veroorzaken. Endotoxine (0,1-10  $\mu$ g/ml) was minder actief, terwijl gedetoxificeerd endotoxine (0,1-10  $\mu$ g/l) en recombinant-tumornecrosefactor (rTNF) ( $10^2$ - $10^4$  U/ml) nauwelijks effect hadden. Combinaties van (gedetoxificeerd) endotoxine en rTNF bleken synergistisch te remmen. Na 24 uur incubatie waren alle (synergistische) effecten veel sterker. Ook het voor de mens niet-toxische dubbelstrengs-RNA, poly A:U, veroorzaakte remming van de DNA-synthese van runder-endotheelcellen, en werkte synergistisch met rTNF. Morfologisch onderzoek toonde aan dat een combinatie van endotoxine en rTNF, en niet de afzonderlijke stoffen, celdood veroorzaakte. Effecten van endotoxine en rTNF op de DNA-synthese van humane endotheelcellen waren vergelijkbaar maar minder sterk.

De resultaten tonen dat vooral de combinaties schadelijke effecten op endotheelcellen hebben. Dit komt overeen met de sterkere tumornecrotiserende activiteit van de combinaties. Bij



therapeutische dosering is de geïnduceerde vaatschade in vivo echter beperkt tot de tumor, treedt ze sneller op en is ze ernstiger dan de endotheelschade in vitro. Dit zou erop kunnen wijzen dat het tumorvaatbed een selectief verhoogde gevoeligheid heeft voor de stoffen en (of) dat door de gastheer veroorzaakte effecten een rol spelen.

A.M.E. Claessen, H. Valster, H. Bril en R.J. Scheper (Amsterdam), *Immunotherapeutische effecten van lokale chemotherapie*

Cytostatica werken vaak immunosuppressief, maar kunnen onder bepaalde omstandigheden de ontwikkeling van door T-cellen veroorzaakte immuniteit potentiëren. Zo is het mogelijk via lokale toediening van cytostatica de T-effectorcel functie, gemeten door middel van vertraagde overgevoeligheidsreacties, tegen diverse antigenen te versterken.<sup>1</sup> Dit leidde tot de gedachte dat lokale chemotherapie bij tumoren niet alleen een direct cytostatisch effect, maar ook een immunotherapeutische werking zou kunnen hebben. Deze hypothese werd door ons getoetst in een aantal dierexperimentele tumormodellen, waaronder het, zwak immunogene, line-10-levercelcarcinoom in de stam-2-cavia. De line-10-tumor metastaseert, na intradermale inoculatie, binnen 7 dagen naar de regionale lymfeklier en leidt doorgaans binnen 60 dagen tot dood van de gastheer.

Intratumorale injecties met cytostatica (4-hydroperoxycyclofosfamide, 4-HPCY), etoposide (Vepesid, VP-16), cis-diaminedichloorplatinum (cis-Pt) gedurende 3 weken, gestart 7 dagen na inoculatie, leidden tot genezing bij minstens 75% van de dieren. Na genezing bleken de dieren immuun te zijn voor deze line-10-tumor: een tweede inoculatie van levensvatbare line-10-cellen (letale dosis) werd afgestoten. Ook wanneer de therapie in een zeer laat stadium (14 dagen na primaire tumorcel-inoculatie) gestart werd, kon ca. 50% genezing bereikt worden. Om dit gunstige resultaat te bereiken, moest additioneel een eenmalige dosis cyclofosfamide algemeen toegediend worden, alvorens met de intratumorale injecties te starten.

Ten einde deze therapeutische resultaten nog te verbeteren, alsmede het protocol te vereenvoudigen, wordt momenteel de bruikbaarheid van depotsystemen onderzocht. Een van deze systemen is de osmotische minipomp, waarmee het mogelijk is gedurende 1-2 weken continu lokaal cytostatica toe te dienen. In een eerste serie experimenten met een modelantigeen bleek het inderdaad mogelijk op deze manier sterke immunopotentiering te verkrijgen. Het therapeutische effect van deze lokale depotvorm wordt momenteel uitgezocht in het line-10-tumormodel.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Scheper RJ, Vos A, Groot J de, Boerrigter GM. Evaluation of various cytostatic drugs as local immunotherapeutic agents. *Invest New Drugs* 1984; 2: 221-5.

R.J. van de Griend (Rotterdam), *Kwantificering van een nieuwe categorie van cytotoxische T-lymfocyten in perifere bloed*

Onlangs is een nieuwe klasse van T-cellen met het fenotype CD3<sup>+</sup>4<sup>-</sup>8<sup>-</sup> (voor het eerst beschreven in 1982)<sup>1</sup> nader gekarakteriseerd. Het bleek dat deze cellen een 'alternatieve' T-celreceptor (TCR) hebben, dat wil zeggen bestaande uit een  $\gamma$ - en  $\delta$ -keten<sup>2</sup> in plaats van de conventionele  $\alpha$ - en  $\beta$ -ketens, zoals beschreven voor klassieke CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>- of CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup>-T-cellen. Deze TCR- $\gamma\delta$ -subpopulatie (ca. 1-8% van de T-cellen in het perifere bloed van gezonde donors) blijkt ook andere functionele eigenschappen te bezitten dan de overgrote meerderheid van de T-cellen. Na activering met interleukine-2 bijvoorbeeld blijken

deze cellen in staat te zijn tot zogeheten niet-gerestricteerde cytotoxische activiteit tegen diverse tumorcellen. Deze functies vertonen overeenkomst met die van 'natuurlijke killer' (NK)-cellen, zij het dat de laatste ook een spontane tumordodende activiteit hebben, dus zonder activering vooraf: NK-cellen beschikken echter in het geheel niet over een TCR, noch over een CD3(T-cel)-antigeen. De TCR- $\gamma\delta$ -cel is waarschijnlijk een volwassen (uitgerijpte) T-cel, waarbij het proces van differentiatie in een vroeg stadium een eigen weg inslaat.

Zeer onlangs hebben wij een monoklonaal antilichaam geproduceerd dat in staat is om specifiek te reageren met (a) TCR- $\gamma\delta$ -cellen direct geïsoleerd uit perifere bloed of uit andere lymfoïde organen (bijvoorbeeld thymus), (b) geactiveerde cellen (bepaalde leukemieën) en (c) in vitro gekloneerde TCR- $\gamma\delta$ -cellen. Dit antilichaam reageert niet met andere T-, NK- of B-cellen. Bovendien blijkt dat binding van het antilichaam aan het celoppervlak invloed kan hebben op de cytotoxische activiteit van deze cellen. In combinatie met bepaalde tumor-doelwitcellen kan een versterking dan wel een remming van de lytische activiteit van de TCR- $\gamma\delta$ -cel optreden.

De TCR- $\gamma\delta$ -cel is een cel met een uniek fenotype en een functie die zich onderscheidt van die van andere T-cellen. Momenteel zijn studies in gang gezet om te onderzoeken of er een mogelijk meer specifieke rol van deze cellen in bepaalde klinische situaties kan worden aangetoond.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Griend RJ van de, Bruin HG de, Rümke HC, Doorn R van, Roos D, Astaldi A. Isolation and partial characterization of a novel subset of human T-lymphocytes defined by monoclonal antibodies. *Immunology* 1982; 47: 313-20.  
<sup>2</sup> Borst J, Griend RJ van de, Oostveen JW van, et al. A T-cell receptor  $\gamma$ /CD3 complex found on cloned functional lymphocytes. *Nature* 1987; 325: 683.

W.L.E. Vasmel, A.E. Sijs, C.J.M. Leupers en C.J.M. Melief (Amsterdam), *Door het 'major histocompatibility complex'-klasse II gereguleerde immuniteit tegen muizeleukemievirus voorkomt T-cellymfoomontwikkeling*

Ingeteelde muizenstammen verschillen in hun gevoeligheid voor lymfoominductie door retrovirussen van het C-type. De samenstelling van het belangrijkste histocompatibiliteitscomplex van de muis, het H-2-complex, speelt hierbij een belangrijke rol, maar het moleculair-immunologische mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt is nog goeddeels onopgehelderd.

Wij infecteerden H-2-congene (slechts wat betreft H-2-complex genetisch verschillende) muizen neonataal met een gekloneerd muizeleukemievirus. Het H-2-I-A-locus (humane homolog DQ) blijkt een beslissende invloed te hebben op door dit virus geïnduceerde lymfomagenese. Bij H-2-I-A<sup>d</sup>- en -I-A<sup>k</sup>-muizen ontwikkelen zich lymfoblastoïde T-cellymfomen, (65%, gemiddelde latentie 40 weken). Bij T-cellymfoom-resistente H-2-I-A<sup>b</sup>-muizen ontwikkelen zich folliculaire B-cellymfomen, (68%, gemiddelde latentie 70 weken). Vier weken na neonatale infectie zijn T-cellen in alle H-2-congene stammen massaal met het virus geïnfecteerd. Echter, alleen in de aanwezigheid van een door H-2-klasse II-I-A gereguleerde T-helpercelrespons, weerspiegeld in hoge titers antivirale envelop-antistoffen in H-2-I-A<sup>b</sup>-muizen, worden deze door virus geïnfecteerde preleukemische T-cellen geëlimineerd. De pathogenetische mechanismen die leiden tot het ontstaan van T- of B-cellymfomen, zijn geheel verschillend. In T-cellymfomen, ontstaan met een relatief korte latentie, worden frequent virale integraties in de buurt van c-myc- en (of) c-pim-oncogenen gevonden, terwijl geen van de nu bekende oncogenen (o.a. bcl-2) betrokken lijken te zijn bij de B-cellymfoomgenese.